

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 05 July 2001 (05.07.01)	Applicant's or agent's file reference PH-1064-PCT
International application No. PCT/JP00/06840	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
International filing date (day/month/year) 02 October 2000 (02.10.00)	
Applicant NOJIMA, Hiroshi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
16 February 2001 (16.02.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

H. Zhou

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

APR. 23. 2001



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HIRAKI, Yusuke
Toranomon No.5 Mori Building Third
Floor, 17-1, Toranomon 1-chome
Minato-ku, Tokyo 105-0001
JAPON

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01)		
Applicant's or agent's file reference PH-1064-PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/06840	International filing date (day/month/year) 02 October 2000 (02.10.00)	
Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
AE,AG,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EE,EP,ES,
FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,
MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
12 April 2001 (12.04.01) under No. WO 01/25427

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22,33,51,57,66,69,76

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 22, 33, 66 and 69 relate to "methods for inhibiting, promoting or controlling cell apoptosis". As stated in the description, these methods are performed for therapy in the human body. Therefore, these inventions pertain to methods for treatment of the human body by therapy. The inventions as set forth in claims 51, 57 and 76 relate to "drug delivery methods for inducing a fused antibody comprising an antibody bonded to a drug into arteriosclerotic focus" which are to be performed in the human body in therapy. Therefore, these inventions pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

The inventions as set forth in claims which relate to the base sequence represented by SEQ ID NO:143 or the amino acid sequence represented by SEQ ID NO:144

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The requirement of unity of invention in international application (PCT Rule 13.1) is not satisfied unless there is a technical relationship between a group of inventions as set forth in claims involving one or more of the same or corresponding special technical feature. The term "special technical feature" means a technical feature clearly showing the contribution achieved by the inventions as set forth in the claims as a whole (PCT Rule 13.2). The requirement of unity of invention is judged without considering whether the group of inventions are described in separate claims or in a single claim in the alternative form (PCT Rule 13.3).

In the present case, the inventions relating to the base sequences represented by SEQ ID NOS: 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170, 172, 111, 113, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107 and 109 (or the amino acid sequences represented by SEQ ID NOS:144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171, 173, 112, 114, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 and 110) or the base sequences represented by SEQ ID NO:115,116, 129, 130, 131, 132, 133 and 134 have a matter in common "DNA the expression of which is induced by a shear stress stimulus in hemoendothelial cells". However, there had been publicly known endothelin-1, monocyte chemotactic protein-1, etc. as "DNA the expression of which is induced by a shear stress stimulus in hemoendothelial cells", as the applicant recognizes. Therefore, it can be concluded that there is no "special technical feature" common to the inventions relating to the above-described base sequences (or amino acid sequences) as set forth in the claims.

Such being the case, the claims involve 86 separate inventions respectively relating to the base sequences represented by SEQ ID NOS: 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170, 172, 111, 113, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107 and 109 (or the amino acid sequences represented by SEQ ID NOS:144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171, 173, 112, 114, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 and 110) or the base sequences represented by SEQ ID NO:115,116, 129, 130, 131, 132, 133 and 134.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12N15/12, C07K14/435, 16/18, C12P21/02,
C12Q1/68, A61K38/00, 39/395, 48/00, A61P9/10,
G01N33/50, 33/53,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12N15/11-15/62, C07K14/00-14/825

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq,
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/14327, A2 (GENENTECH, INC.), 25 March, 1999 (25.03.99), especially, PRO246, FIG.26 (Accession No.X28436), FIG.27 (Accession No.Y05286) & AU, 9893121, A & ZA, 9808293, A	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
X	WO, 99/14328, A2 (GENENTECH, INC.), 25 March, 1999 (25.03.99), especially, FIGURE 16 (Accession No.X52221), FIGURE 17 (Accession No.Y13351) & ZA, 9808460, A & AU, 9893178, A & EP, 1027434, A2	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
X	US, 5942606, A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.), 24 August, 1999 (24.08.99), especially, SEQ ID NO:2 (Accession No.X87000), SEQ ID NO:1 (Accession No.Y27096) (Family: none)	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
P, X	WO, 99/58660, A1 (HUMAN GENOME SCIENCES, INC.), 18 November, 1999 (18.11.99),	2, 4, 11, 12, 36-40, 43,

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2000 (19.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	especially, SEQ ID NO:39 (Accession No.Z65278), SEQ ID NO:291 (Accession No.Y76303) & AU, 9938831, A	45,46
P,X	WO, 00/11015, A1 (ALPHAGENE, INC.), 02 March, 2000 (02.03.00), especially, SEQ ID NO:37 (Accession No.A23441), SEQ ID NO:38 (Accession No.Y94999) & AU, 9957847, A	2,4,11,12, 36-40,43, 45,46
P,X	WO, 00/15666, A2 (GENENTECH, INC.), 23 March, 2000 (23.03.00), especially, FIGURE 15 (Accession No.A30052), FIGURE 16 (Accession No.Y88574) & AU, 9958167, A	2,4,11,12, 36-40,43, 45,46
A	TOPPER, James N. et al., "Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype", Molecular Medicine Today, January, 1999, Volume 5, Number 1, pages 40-46	1,2,4-12, 35-50
A	ANDO, Joji et al., "Flow-dependent Regulation of Gene Expression in Vascular Endothelial Cells", Japanese Heart Journal, January, 1996, Volume 37, Number 1, 19-32	1,2,4-12, 35-50

REC'D 28 SEP 2001

WIPO

PCT


PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 PH-1064-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06840	国際出願日 (日.月.年) 02.10.00	優先日 (日.月.年) 01.10.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C12N15/12, C07K14/435, 16/18, C12P21/02, C12Q1/68, A61K38/00, 39/395, 48/00, A61P9/10, G01N33/50, 33/53		
出願人 (氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>7</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u> </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 16.02.01	国際予備審査報告を作成した日 14.09.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内 田 俊 生 	4B 8214
電話番号 03-3581-1101 内線 3448		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 22, 33, 51, 57, 66, 69, 76

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 22, 33, 51, 57, 66, 69, 76 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 22, 33, 66, 69 の発明は「細胞のアポトーシスを抑制、促進または調節する方法」に関するものであるが、明細書にも記載されているように、これらはヒトの体内で治療を目的として実施されるものであるから、これらの発明は人の身体の治療による処置方法に該当する。また、請求の範囲 51, 57, 76 の発明は、「抗体と薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法」に関するものであり、ヒトを治療する際に体内で実施されるものであるから、人の身体の治療による処置方法に該当する。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 22, 33, 51, 57, 66, 69, 76 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☒ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2 ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

国際出願における発明の単一性の要件(PCT規則13.1)は、請求の範囲に記載された一群の発明の間に一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的關係があるときに限り、満たされるものであって、この「特別な技術的特徴」とは、請求の範囲に記載された各発明が全体として先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴のことである(PCT規則13.2)。また、発明の単一性の要件の判断は、一群の発明が別個の請求の範囲に記載されているか単一の請求の範囲に択一的な形式によって記載されているかを考慮することなく行われる(PCT規則13.3)。

そこで、請求の範囲をみると、請求の範囲に記載された配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170、172、111、113、117、119、121、123、125、127、135、137、139、141、1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109で表される塩基配列(若しくは、配列番号144、146、148、150、152、154、156、158、169、171、173、112、114、118、120、122、124、126、128、136、138、140、142、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110で表されるアミノ酸配列)、又は、配列番号115、116、129、130、131、132、133、134で表される塩基配列、のそれぞれに関連した発明に共通する事項は、「血管内皮細胞においてずり応力刺激により発現が誘導されるDNA」ということである。しかしながら、

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 中の配列番号143で表される塩基配列又は配列番号144で表されるアミノ酸配列に関連した発明 に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50	有
	請求の範囲	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46	無
進歩性(IS)	請求の範囲	1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50	有
	請求の範囲	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1, 2, 4-12, 35-50	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO 99/14327 A2 (GENENTECH, INC.)

25.3月.1999 (25.03.99)

文献2: WO 99/14328 A2 (GENENTECH, INC.)

25.3月.1999 (25.03.99)

文献3: TOPPER, James N. et al., Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype,

Molecular Medicine Today, January, 1999, Volume 5, Number 1, pages 40-46

文献4: ANDO, Joji et al., Flow-dependent Regulation of Gene Expression in Vascular Endothelial Cells,

Japanese Heart Journal, January, 1996, Volume 37, Number 1, 19-32

請求の範囲 2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46

請求の範囲 2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46に記載された発明は、国際調査報告で引用した文献1, 2により、新規性を有しない。

文献1, 2に記載の PR0246 をコードする DNA (文献1の FIG. 26 (Accession No. X28436), 文献2の FIGURE 16 (Accession No. X52221) 参照) は、本国際出願における配列番号 143 で表される塩基配列を有する DNA の 5' 側の 12 塩基が欠失し、その 680 番目の塩基 T が C である DNA であるから、配列番号 143 で表される塩基配列を有する DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA であるといえる。また、文献1, 2には、PR0246 及びそのアミノ酸配列 (文献1の FIG. 27 (Accession No. Y05286), 文献2の FIGURE 17 (Accession No. Y13351) 参照) も記載されている。さらに、文献1, 2には、該 DNA を含む組換えベクター、組換え体 DNA や形質転換体、該 DNA を発現して得られるタンパク質、PR0246 に対する抗体についても記載がある。そして、PR0246 は、配列番号 144 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質とほぼ同一のアミノ酸配列を有するものであるから、配列番号 144 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質と同様の性質・用途を有するものであるといえる。

請求の範囲 1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50

請求の範囲 1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50に記載された発明は、文献1, 2及び同じく国際調査報告で引用した文献3, 4に対して、新規性及び進歩性を有す

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 99/58660, A1 「E, X」	18. 11. 99	06. 05. 99	12. 05. 98
WO, 00/11015, A1 「E, X」	02. 03. 00	24. 08. 99	24. 08. 98
WO, 00/15666 A2 「E, X」	23. 03. 00	08. 09. 99	10. 09. 98

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第IV欄の続き

「血管内皮細胞においてズリ応力刺激により発現が誘導されるDNA」としては、出願人も認識しているように endothelin-1 や monocyte chemotactic protein-1 などが既に公知であったから、請求の範囲に記載された上記各塩基配列（又は、アミノ酸配列）に関連した発明に共通する「特別な技術的特徴」は存在しないといえる。

そうすると、請求の範囲には、配列番号143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170, 172, 111, 113, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109で表される塩基配列（若しくは、配列番号144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171, 173, 112, 114, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110で表されるアミノ酸配列）、又は、配列番号115, 116, 129, 130, 131, 132, 133, 134で表される塩基配列、のそれぞれに関連した別異の86発明が包含されている。

第V欄の続き

る。

文献1-4には、配列番号143で表される塩基配列を有するDNA自体や配列番号144で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質自体について記載も示唆もなされていないし、該DNAやその類似体を使用してズリ応力応答性遺伝子や動脈硬化の原因遺伝子を検出すること、該蛋白質やその類似体に対する抗体を使用して動脈硬化を原因とする血管病を診断したり血管病治療薬をスクリーニングすること等についても、記載も示唆もなされていない。

PATENT COÖPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10T
Translation

Applicant's or agent's file reference PH-1064-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06840	International filing date (day/month/year) 02 October 2000 (02.10.00)	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12, C07K 14/435, 16/18, C12P 21/02, C12Q 1/68, A61K 38/00, 39/395, 48/00, A61P 9/10, G01N 33/50, 33/53		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 16 February 2001 (16.02.01)	Date of completion of this report 14 September 2001 (14.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

1. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 22.33.51.57.66.69.76

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22.33.51.57.66.69.76 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 22.33.51.57.66.69.76.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06840

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

The inventions set forth in Claims 22, 33, 66 and 69 relate to "methods for suppressing, promoting or regulating cell apoptosis", but as presented in the description, these are carried out with the object of therapy in the human body, and therefore these inventions pertain to methods for treatment of the human body by therapy. Similarly, the inventions set forth in Claims 51, 57 and 76 relate to "a method of drug delivery, which introduces to a focus of arteriosclerosis a fusion antibody formed by binding between an antibody and a drug", and thus also pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet for continuation of Box IV. 3.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06840

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

The condition of unity of the invention (PCT Rule 13.1) is only satisfied when there is a technical relationship among a group of claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, and the expression "special technical features" means those technical features which define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art (PCT Rule 13.2). Moreover, the determination whether a group of inventions is so linked as to form a single inventive concept shall be made without regard to whether the inventions are claimed in separate claims or as alternatives within a single claim.

Looking at the claims on this basis, the feature common to claims associated with the nucleotide sequences represented by SEQ ID NO: 143, 145, 147, 151, 153, 155, 157, 168, 170, 172, 111, 113, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107 and 109 (or the amino acid sequences represented by SEQ ID NO: 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171, 173, 112, 114, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 and 110) or the nucleotide sequences represented by SEQ ID NO: 115, 116, 129, 130, 131, 132,

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06840

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

133 and 134, respectively, is "DNA the expression of which is induced by shear stress stimulus in vascular endothelium". However, as the applicant recognizes, "DNA the expression of which is induced by shear stress stimulus in vascular endothelium", is already known, through proteins such as endothelin-1 and monocyte chemotactic protein-1. Therefore, the claims associated with each of the aforementioned nucleotide sequences (or amino acid sequences) do not have a common "special technical future".

Therefore, the claims encompass 86 separate inventions associated with the nucleotide sequences represented by SEQ ID NO: 143, 145, 147, 151, 153, 155, 157, 168, 170, 172, 111, 113, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107 and 109 (or the amino acid sequences represented by SEQ ID NO: 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171, 173, 112, 114, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 and 110) and the nucleotide sequences represented by SEQ ID NO: 115, 116, 129, 130, 131, 132, 133 and 134, respectively.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/06840

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50</u>	YES
	Claims	<u>2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50</u>	YES
	Claims	<u>2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1, 2, 4-12, 35-50</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 99/14327, A2 (Genentech, Inc.) , 25 March 1999 (25.03.99)

Document 2: WO, 99/14328, A2 (Genentech, Inc), 25 March 1999 (25.03.99)

Document 3: James N. Topper et al., "Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype", Molecular Medicine Today, January 1999, Vol. 5, No. 1, pp. 40-46

Document 4: Joji Ando et al., "Flow-dependent regulation of gene expression in vascular endothelial cells", Japanese Heart Journal, January 1996, Vol. 37, No. 1, pp. 19-32

Claims 2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46

The inventions set forth in Claims 2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46 are not novel over Documents 1 and 2, cited in the international search report.

DNA coding PRO246 disclosed in Documents 1 and 2 (see Document 1, Fig. 26 (Accession No. X28436) and Document 2, Figure 16 (Accession No. X52221)) is DNA with a nucleotide sequence represented by SEQ NO ID:143 in the present application, lacking 12 bases towards the 5' end and with C instead of T as base 680, and thus can be

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06840

regarded as DNA which will hybridize under stringent conditions with DNA having a nucleotide sequence represented by SEQ ID NO:143. Documents 1 and 2 also disclose PRO246 and amino acid sequences for the same (see Document 1, Fig. 27 (Accession No. Y05286) and Document 2, Figure 17 (Accession No. Y13351)). Moreover, Documents 1 and 2 also disclose recombination vectors including said DNA, recombinant DNA and transformants, protein obtained by expressing said DNA and antibodies to PRO246. PRO246 has almost the same acid sequence as protein having an amino acid sequence represented by SEQ ID NO:144 and, therefore, can be expected to have the same characteristics and applications as a protein having the amino acid sequence represented by SEQ ID NO:144.

Claims 1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50

The inventions set forth in Claims 1, 5-10, 35, 41, 42, 44, 47-50 are novel and involve an inventive step relative to Documents 1, 2, and Documents 3 and 4, which are also cited in the international search report.

Documents 1-4 do not disclose or suggest DNA having a nucleotide sequence represented by SEQ ID NO:143 as such or protein having an amino acid sequence represented by SEQ ID NO:144 as such, and do not disclose or suggest using said DNA or related DNA in detection of shear-stress response genes or genes associated with arteriosclerosis, or using an antibody to said protein or related protein in diagnosis of vascular conditions causing arteriosclerosis or screening agents for treating vascular conditions.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06840

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO.99/58660.A1[E.X]	18 November 1999 (18.11.1999)	06 May 1999 (06.05.1999)	12 May 1998 (12.05.1998)
WO.00/11015.A1[E.X]	02 March 2000 (02.03.2000)	24 August 1999 (24.08.1999)	24 August 1998 (24.08.1998)
WO.00/15666 A2[E.X]	23 March 2000 (23.03.2000)	08 September 1999 (08.09.1999)	10.09.98

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 PH-1064-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/06840	国際出願日 (日.月.年) 02.10.00	優先日 (日.月.年) 01.10.99
出願人 (氏名又は名称) 協 和 酵 酵 工 業 株 式 会 社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部に成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22, 33, 51, 57, 66, 69, 76 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 22, 33, 66, 69 の発明は「細胞のアポトーシスを抑制、促進または調節する方法」に関するものであるが、明細書にも記載されているように、これらはヒトの体内で治療を目的として実施されるものであるから、これらの発明は人の身体の治療による処置方法に該当する。また、請求の範囲 51, 57, 76 の発明は、「抗体と
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

国際出願における発明の単一性の要件 (PCT 規則 13.1) は、請求の範囲に記載された一群の発明の間に一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的關係があるときに限り、満たされるものであって、この「特別な技術的特徴」とは、請求の範囲に記載された各発明が全体として先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴のことである (PCT 規則 13.2)。また、発明の単一性の要件の判断は、一群の発明が別個の請求の範囲に記載されているか単一の請求の範囲に択一的な形式によって記載されているかを考慮することなく行われる (PCT 規則 13.3)。

そこで、請求の範囲をみると、請求の範囲に記載された配列番号 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170, 172, 111, 113

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲中の配列番号 143 で表される塩基配列又は配列番号 144 で表されるアミノ酸配列に関連した発明

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C12N15/12, C07K14/435, 16/18, C12P21/02,
C12Q1/68, A61K38/00, 39/395, 48/00, A61P9/10,
G01N33/50, 33/53,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C12N15/11-15/62, C07K14/00-14/825

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq,
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/14327, A2 (GENENTECH, INC.) 25.3月.1999 (25.03.99) 特に、PRO246, FIG. 26 (Accession No. X28436), FIG. 27 (Accession No. Y05286) & AU, 9893121, A & ZA, 9808293, A	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
X	WO, 99/14328, A2 (GENENTECH, INC.) 25.3月.1999 (25.03.99) 特に、FIGURE 16 (Accessiion No. X52221),	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.12.00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生



4N 8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	FIGURE 17 (Accession No. Y13351) & ZA, 9808460, A & AU, 9893178, A & EP, 1027434, A2	
X	US, 5942606, A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.) 24.8月.1999 (24.08.99) 特に、SEQ ID NO:2 (Accession No. X87000), SEQ ID NO:1 (Accession No. Y27096) (ファミリーなし)	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
P, X	WO, 99/58660, A1 (HUMAN GENOME SCIENCES, INC.) 18.11月.1999 (18.11.99) 特に、SEQ ID NO:39 (Accession No. Z65278), SEQ ID NO:291 (Accession No. Y76303) & AU, 9938831, A	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
P, X	WO, 00/11015, A1 (ALPHAGENE, INC.) 2.3月.2000 (02.03.00) 特に、SEQ ID NO:37 (Accession No. A23441), SEQ ID NO:38 (Accession No. Y94999) & AU, 9957847, A	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
P, X	WO, 00/15666, A2 (GENENTECH, INC.) 23.3月.2000 (23.03.00) 特に、FIGURE 15 (Accession No. A30052), FIGURE 16 (Accession No. Y88574) & AU, 9958167, A	2, 4, 11, 12, 36-40, 43, 45, 46
A	TOPPER, James N. et al., "Blood flow and vascular gene ex- pression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype", Molecular Medicine Today, January, 1999, Volume 5, Number 1, pages 40-46	1, 2, 4-12, 35-50
A	ANDO, Joji et al., "Flow-dependent Regulation of Gene Ex- pression in Vascular Endothelial Cells", Japanese Heart Journal, January, 1996, Volume 37, Number 1, 19-32	1, 2, 4-12, 35-50

第I欄1. の続き

薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導する「ドラッグデリバリー法」に関するものであり、ヒトを治療する際に体内で実施されるものであるから、人の身体の治療による処置方法に該当する。

第II欄の続き

, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109で表される塩基配列（若しくは、配列番号144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171, 173, 112, 114, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110で表されるアミノ酸配列）、又は、配列番号115, 116, 129, 130, 131, 132, 133, 134で表される塩基配列、のそれぞれに関連した発明に共通する事項は、「血管内皮細胞においてずり応力刺激により発現が誘導されるDNA」ということである。しかしながら、「血管内皮細胞においてずり応力刺激により発現が誘導されるDNA」としては、出願人も認識しているように endothelin-1 や monocyte chemotactic protein-1 などが既に公知であったから、請求の範囲に記載された上記各塩基配列（又は、アミノ酸配列）に関連した発明に共通する「特別な技術的特徴」は存在しないといえる。

したがって、請求の範囲には、配列番号143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170, 172, 111, 113, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 137, 139, 141, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109で表される塩基配列（若しくは、配列番号144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171, 173, 112, 114, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 136, 138, 140, 142, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110で表されるアミノ酸配列）、又は、配列番号115, 116, 129, 130, 131, 132, 133, 134で表される塩基配列、のそれぞれに関連した別異の86発明が包含されている。

8 - Patentlaan 2
HV Rijswijk (ZH)
(070) 340 2040
Tx 31651 epo nl
FAX (070) 340 3016

Europäisches
Patentamt
Zweigstelle in
Den Haag
Recherchen-
abteilung

European
Patent Office
Branch at
The Hague
Search
Division

Office européen
des brevets
Département à
La Haye
Division de la
recherche

VOSSIUS & PARTNER
Siebertstrasse 4
81675 München
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN
Vossius & Partner
21. Jan. 2003

Frist
bearb.:

Datum/Date

20. 01. 03

Zeichen/Ref./Réf. G 1586 EP	Anmeldung Nr./Application No./Demande n° //Patent Nr./Patent No./Brevet n° 00963041.9-2401/JP0006840
Anmelder/Applicant/Demandeur//Patentinhaber/Proprietor/Titulaire KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD., et al	

COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits the supplementary partial European search report under Rule 46(1) EPC relating to the above mentioned European patent application.

Copies of the documents cited in the search report are enclosed.

The applicant's attention is drawn to the following:

The search Division informs the applicant that if the European search report is also to cover inventions other than the invention first mentioned in the claims, a further search fee must be paid for each of these inventions, within ONE MONTH after notification of this communication.

If the application has been filed up to 30 June 1999, the search fee in force before 01 July 1999 (EUR 869,-) or the equivalent applicable on the date of payment is payable.

This applies also to the search fees requested under Rule 46(1) EPC:

See also OJ EPO 06/1999, 405.

- ☐ The abstract was modified by the Search Division and the definitive text is attached to the present communication.
- ☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.



Note to users of the automatic debiting procedure:

Unless the EPO receives prior instructions to the contrary, the search fee(s) will be debited on the last day of the period for payment. For further details see the Arrangements for the automatic debiting procedure, Supplement to OJ EPO 02/1999.

REGISTERED LETTER



European Patent
Office

**SUPPLEMENTARY
PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT**
under Rule 46, paragraph 1 of the European Patent
Convention

Application Number

EP 00 96 3041

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
A	WO 97 30065 A (MILLENNIUM PHARM INC) 21 August 1997 (1997-08-21) ---		C12N15/12 C07K14/435 C07K16/18 C12P21/02 C12Q1/68 A61K38/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P9/10 G01N33/50
①			
T	DATABASE GENESEQ 'Online! SEQ ID NO 83 from EP1067182, 23 May 2001 (2001-05-23) OTA T. ET AL.: retrieved from EBI Database accession no. AAF93785 XP002226123	1,2, 4-12, 35-51	
②			
E	* the whole document * & EP 1 067 182 A (HELIX RES INST) 10 January 2001 (2001-01-10) SEQ ID NO 83 -----	1,2, 4-12, 35-51	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
			C07K
LACK OF UNITY OF INVENTION			
The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:			
see sheet B			
The present partial European search report has been drawn up for those parts of the European patent application which relate to the invention first mentioned in the claims.			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 27 December 2002	Examiner Lanzrein, M
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS		T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons ----- & : member of the same patent family, corresponding document	
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document			

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 00 96 3041

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

27-12-2002

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730065	A	21-08-1997	AU 725192 B2	05-10-2000
			AU 2124397 A	02-09-1997
			CA 2247246 A1	21-08-1997
			EP 0904277 A1	31-03-1999
			JP 2001521365 T	06-11-2001
			WO 9730065 A1	21-08-1997
			US 6099823 A	08-08-2000
			US 6359194 B1	19-03-2002
			US 2002102603 A1	01-08-2002
			US 2002016303 A1	07-02-2002
			US 6048709 A	11-04-2000
			US 2002034736 A1	21-03-2002
			US 2002142441 A1	03-10-2002
			US 6221628 B1	24-04-2001
			US 6087477 A	11-07-2000
EP 1067182	A	10-01-2001	AU 5849300 A	30-01-2001
			AU 5849400 A	30-01-2001
			AU 5849500 A	30-01-2001
			AU 5850500 A	30-01-2001
			EP 1067182 A2	10-01-2001
			EP 1197554 A1	17-04-2002
			EP 1203816 A1	08-05-2002
			EP 1201754 A1	02-05-2002
			WO 0104312 A1	18-01-2001
			WO 0104299 A1	18-01-2001
			WO 0104300 A1	18-01-2001
			WO 0104301 A1	18-01-2001
			JP 2002017376 A	22-01-2002



The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:

Invention 1: claims 1, 2, 4-12, 35-51 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence of SEQ ID NO 143, corresponding protein, and all downstream inventions as specified in the claims.

Invention 2: claims 1, 2, 4-12, 35-51 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence of SEQ ID NO 145, corresponding protein, and all downstream inventions as specified in the claims.

Invention 3: claim 3 (completely); claims 1, 2, 4-12, 35-51 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence of SEQ ID NO 147, corresponding protein, and all downstream inventions as specified in the claims.

Inventions 4-11: claims 1, 2, 4-12, 35-51 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence of SEQ ID NO 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170, respectively; corresponding proteins, and all downstream inventions as specified in the claims.

Inventions 12-31: claims 13-19, 52-57 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence of SEQ ID NO 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139 and 141, respectively; corresponding protein, and all downstream inventions as specified in the claims.

Invention 32: claims 20, 23, 25, 26, 28, 30-32, 60, 61, 64, 65, 69, 70, 72, 74-76 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence of SEQ ID NO 1; corresponding protein, and all downstream inventions as specified in the claims.

Invention 33: claims 20, 23, 25, 26, 28, 30-32, 61, 64, 65, 69, 70, 72, 74-76 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence of SEQ ID NO 3; corresponding protein, and all downstream



The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:

inventions as specified in the claims.

Invention 34: claims 20, 23, 25, 26, 28, 30-32,
61, 64, 65, 69, 70, 72, 74-76 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence
of SEQ ID NO 5; corresponding protein, and all downstream
inventions as specified in the claims.

Invention 35: claims 21, 22, 24, 27, 62, 63, 66-68,
71, 73 (completely); claims 20, 23, 25, 26, 28,
30-32, 61, 64, 65, 69, 70, 72, 74-76 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence
of SEQ ID NO 7; corresponding protein, and all downstream
inventions as specified in the claims.

Inventions 36-86: claims 20, 23, 25, 26, 28, 30-32,
61, 64, 65, 69, 70, 72, 74-76 (partially)

A shear stress-responsive DNA having the nucleotide sequence
of SEQ ID NO 9, 11, 13, ..., 107, 109, respectively;
corresponding protein, and all downstream inventions as
specified in the claims.